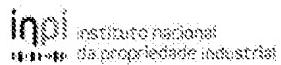

(11) Número de Publicação: **PT 1515702 E**



(51) Classificação Internacional:
A61K 9/20 (2007.10) **A61K 9/48** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.06.16**

(30) Prioridade(s): **2002.06.17 DE 10227077**
2002.10.25 DE 10250083

(43) Data de publicação do pedido: **2005.03.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.10.15**
252/2008

(73) Titular(es):

GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6 52078 AACHEN **DE**

(72) Inventor(es):

HEINRICH KUGELMANN
JOHANNES BARTHOLOMÄUS **DE**
 DE

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **FORMA DE ADMINISTRAÇÃO PROTEGIDA CONTRA UMA UTILIZAÇÃO ABUSIVA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Forma de administração protegida contra uma utilização abusiva"

O presente invento refere-se a uma forma de dosagem sólida com uma utilização abusiva parentérica reduzida, que contém, além de um ou mais ingredientes activos com potencial de abuso, pelo menos um agente de aumento da viscosidade em quantidades tais que, ao efectuar-se a extracção com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, forma-se um gel que preferencialmente ainda pode passar através de uma agulha, gel este que, no entanto, permanece visualmente discernível mesmo após ser introduzido numa quantidade adicional de um líquido aquoso.

Muitos ingredientes activos farmacêuticos, além de possuírem uma actividade excelente em termos da sua aplicação apropriada, também têm potencial de abuso, isto é, podem ser utilizados por um utilizador abusivo para obter efeitos distintos daqueles a que se destinam. Os opiatos, por exemplo, que são extremamente activos a combater a dor grave e muito grave, são frequentemente usados por utilizadores abusivos para induzir um estado de narcose ou de euforia.

As formas de dosagem que contêm ingredientes activos com potencial de abuso, mesmo quando são tomadas oralmente numa quantidade abusivamente grande, geralmente não originam o resultado desejado pelo utilizador abusivo, nomeadamente um afluxo rápido ou "coice", porque os níveis sanguíneos dos ingredientes activos aumentam apenas lentamente. De forma a obter os efeitos desejados e permitir uma utilização abusiva, as formas de dosagem correspondentes são fragmentadas, por exemplo, trituradas, pelo utilizador abusivo, o ingrediente activo é extraído a partir do pó obtido por fragmentação da forma de dosagem com o auxílio de um líquido preferencialmente aquoso, de preferência a quantidade mínima necessária, e a solução resultante, opcionalmente após filtração através de algodão hidrófilo ou de um acolchoado de celulose, é administrada parentericamente, em particular intravenosamente. Devido a esta administração parentérica, utilizam-se apenas as menores quantidades possíveis de um

líquido aquoso para a extracção, de modo a obter o menor volume de injecção possível com o ingrediente activo, o que resulta no afluxo rápido ou "coice" desejado. Desta forma, a administração parentérica, em comparação com a administração oral, tende a originar uma subida acelerada dos níveis do ingrediente activo, proporcionando ao utilizador abusivo o resultado desejado.

De forma a evitar esta forma de abuso, foi proposto na patente US 4070494 impedir a extracção de um ingrediente activo a partir de uma forma de dosagem por meio da adição de um agente que sofre tumefacção. Ao adicionar-se água, este agente intumesce e garante a obtenção somente de uma pequena quantidade de líquido contendo o ingrediente activo, que pode ser administrada parentericamente pelo utilizador abusivo. A maior parte da forma de dosagem que intumesceu não pode ser administrada.

Uma abordagem correspondente para a prevenção do abuso parentérico está também subjacente ao comprimido multicamada descrito em WO 95/20947, que contém o ingrediente activo com potencial de abuso e um ou mais compostos que formam géis, cada um deles em diferentes camadas.

De acordo com este ensinamento da arte anterior, os agentes de aumento da viscosidade são adicionados em quantidades suficientes para que o gel correspondente não possa ser administrado com o auxílio de agulhas hipodérmicas convencionais.

O objectivo do presente invento consistiu em disponibilizar uma forma de dosagem com um potencial de abuso dos ingredientes activos detentores desse potencial pelo menos reduzido, em que esta forma de dosagem impede preferencialmente qualquer abuso parentérico, em particular intravenoso, ainda possível dos ingredientes activos.

Este objectivo foi alcançado por meio da disponibilização da forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 1.

Para os objectivos do presente invento, o termo visualmente discernível significa que o gel contendo o

ingrediente activo, formado por extracção a partir da forma de dosagem com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso, quando é introduzido com uma agulha hipodérmica com um diâmetro de 0,9 mm numa quantidade adicional de líquido aquoso a 37°C, permanece substancialmente insolúvel e coeso e não pode ser facilmente disperso de modo a poder ser administrado parentericamente, em particular intravenosamente, com segurança. O material permanece visualmente discernível durante pelo menos um minuto, preferencialmente durante pelo menos 10 minutos.

O aumento da viscosidade do gel com o auxílio do agente de aumento da viscosidade seleccionado significa que, embora se tenha tornado o processo mais difícil, o gel ainda poderá ser passado através de uma agulha ou injectado. Também significa que, quando o gel ou o extracto resultante é introduzido a 37°C numa quantidade adicional de líquido aquoso, por exemplo também por injecção no sangue, obtém-se inicialmente um filamento largamente coeso que, embora possa ser fragmentado em pedaços mais pequenos por acção mecânica, não pode ser disperso ou mesmo dissolvido de forma a poder ser administrado parentericamente, em particular intravenosamente de forma segura. A administração intravenosa de um extracto deste tipo resultaria muito provavelmente numa obstrução dos vasos sanguíneos, associada a embolia grave ou mesmo à morte do utilizador abusivo.

Para os objectivos do presente invento, um extracto ou um gel obtido a partir da forma de dosagem de acordo com o invento, com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, preferencialmente a água, é considerado passável através de uma agulha se o gel formado deste modo ainda puder ser aspirado e depois injectado para fora de uma agulha hipodérmica com um diâmetro de 2 mm, preferencialmente de 1,5 mm, de forma particularmente preferida de 0,6 mm. Os ingredientes activos farmacêuticos com potencial de abuso são conhecidos pelos peritos na especialidade, assim como o são as suas quantidades a utilizar e os processos para a sua produção, e poderão estar presentes na forma de dosagem de acordo com o invento como tal, sob a forma dos derivados correspondentes, em particular ésteres ou éteres, ou, em cada caso, sob a forma dos compostos fisiologicamente aceitáveis

correspondentes, em particular sob a forma dos seus sais ou solvatos. A forma de dosagem de acordo com o invento também é apropriada para a administração de uma pluralidade de ingredientes activos. Ela é preferencialmente utilizada para a administração de um único ingrediente activo.

A forma de dosagem de acordo com o invento é particularmente apropriada para impedir o abuso de um ingrediente activo farmacêutico seleccionado entre o grupo que consiste nos opiatos, opióides, tranquilizantes, preferencialmente as benzodiazepinas, estimulantes e outros narcóticos.

A forma de dosagem de acordo com o invento é muito particular e preferencialmente adequada para impedir a utilização abusiva de um opiató, um opióide, um tranquilizante ou outro narcótico, que é seleccionado entre o grupo que consiste em *N*-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfepramona), (\pm)- α -metil-fenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetonitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentil-barbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), benzilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetyl-4,5 α -epoxi-7 α [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilcarbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepina-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-di-hidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-

7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona
(clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetra-
hidrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam),
(-)metil-[3β-benzoíloxi-2β(1α*H*,5α*H*)-tropano-carboxilato]
(cocaina), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol
(codeína), ácido 5-(1-ciclo-hexenil)-5-etilbarbitúrico
(ciclobarbital), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-
clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam),
desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-
metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina,
diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-
benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-
metil-6α-morfinanol (di-hidrocodeína), 4,5α-epoxi-17-metil-
3,6a-morfinandiol (di-hidromorfina), dimenoxadol,
dimefetamol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxaftilo,
dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-
tetra-hidro-6*H*-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina,
8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-(a)][1,4]benzodiazepina
(estazolam), eto-heptazina, etilmetyl-tiambuteno, [7-cloro-5-(2-
fluorofenil)-2,3-di-hidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-
carboxilato] de etilo (loflazepato de etilo), 4,5α-epoxi-3-
etoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (etilmorfina), etonitazeno,
4,5α-epoxi-7α-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-
6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-
8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α-
metilfenetilamino)etil]-teofilina (fenetilina), 3-(α-
metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetil-
4-piperidil)propionanilida (fentanil), 7-cloro-5-(2-
fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona
(fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-
benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-
dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-
2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-
trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam),
10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidro[1,3]-
oxazolil[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam),
heroína, 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona
(hidrocodona), 4,5α-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona
(hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona,
hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12b-di-hidro-2,8-dimetil-
12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepina-4,7(6*H*)-
diona (cetazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-

piperidil]-1-propanona (cetobemidona), [(*3S,6S*)-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptan-3-il]acetato (levacetilmadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-a][1,4]-benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-cloro-fenil)-2,5-di-hidro-3*H*-imidazo-[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaqualona), [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilon), metopona, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina (midazolam), 2-(benzidrilsulfinil)acetamida (modafinil), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (\pm)-*trans*-3-(1,1-dimetil-heptil)-7,8,10,10 α -tetra-hidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo-[b,d]piran-9(6 α *H*)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanova, a exsudação das plantas pertencentes à espécie *Papaver somniferum* (ópio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetra-hidro-2-metil-11b-feniloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas e partes de plantas pertences à espécie *Papaver somniferum* (incluindo a subespécie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papavereto, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-

benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), (1-metil-4-fenilpiperidina-4-carboxilato) de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (pinazepam), álcool α -(2-piperidil)benzidrílico (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (prazepam), profadol, pro-heptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, {3-[4-metoxi-carbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} de metilo (remifentanilo), ácido 5-s-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroximetil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclo-hexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (tetrazepam), (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclo-hexeno-1-carboxilato) de etilo (tilidina (*cis* e *trans*)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1R*,2R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenziloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclo-hexanol e os correspondentes compostos estereoisoméricos, os seus derivados correspondentes em cada caso, em particular ésteres ou éteres, e os seus compostos fisiologicamente aceitáveis em cada caso, em particular os seus sais e solvatos.

Os compostos (1R*,2R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol e (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenziloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclo-hexanol, os seus compostos fisiologicamente aceitáveis, em particular os seus cloridratos, e os processos para a sua produção são conhecidos respectivamente, por exemplo, de EP-A-693475 e de EP-A-780369. As descrições correspondentes são aqui introduzidas como referência e são consideradas parte da descrição.

De modo a verificar se um agente de aumento da viscosidade é adequado para utilização na forma de dosagem de acordo com o invento, o referido agente é primeiro formulado numa forma de dosagem correspondente, em quantidades suficientes para que não haja uma influência apreciável ($\pm 5\%$) na libertação do ingrediente activo relativamente a uma forma de dosagem que não contém o agente de aumento da viscosidade. A forma de dosagem correspondente é, além disso, fragmentada, preferencialmente triturada, e extraída com 10 ml de água a 25°C. Caso seja formado um gel que satisfaça as condições acima referidas, o agente de aumento da viscosidade correspondente é adequado para a produção de uma forma de dosagem de acordo com o invento.

Preferencialmente, utiliza-se um ou mais agentes de aumento da viscosidade na forma de dosagem de acordo com o invento, em que os referidos agentes são seleccionados entre o grupo que consiste em celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose de sódio (Avicel® RC 591), carboximetilcelulose de sódio (Blanose®, CMC-Na C3001P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), farinha de semente de alfarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferencialmente de citrinos ou de maçãs (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), amido de milho ceroso (C*Gel 04201®), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)®), farinha de guar (Frimulsion BM®, Polygum 2611-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma de gelano (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), farinha de tara (Polygum 4311®), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sódio, goma adragante, goma de tara (Vidogum SP 200®), goma de welano (polissacárido de fermentação) (K1A96) e xantanas como a goma xantana (Xantural 180®). Os nomes referidos entre parêntesis são as designações comerciais pelas quais os materiais são conhecidos comercialmente.

Em geral, uma quantidade compreendida entre 0,1 e 25% em peso, preferencialmente entre 0,5 e 15% em peso, de forma particularmente preferida entre 1-10% em peso do agente de aumento da viscosidade, em relação à formulação total, é suficiente para satisfazer as condições acima referidas. Os

agentes de aumento da viscosidade estão preferencialmente presentes na forma de dosagem de acordo com o invento em quantidades ≥ 5 mg, de forma particularmente preferida em quantidades ≥ 10 mg por forma de dosagem, isto é, por unidade de administração.

Numa concretização particularmente preferida do presente invento, os agentes de aumento da viscosidade utilizados são aqueles que, além das condições acima referidas, também formam um gel que encerra bolhas de ar aquando da extracção a partir da forma de dosagem com a quantidade mínima necessária de líquido aquoso. Os géis resultantes são caracterizados por um aspecto turvo, que fornece ao potencial utilizador abusivo um aviso óptico adicional e desencoraja-o/a de administrar o gel parentericamente.

O(s) ingrediente(s) activo(s) com potencial de abuso, os agentes de aumento da viscosidade e, opcionalmente, as substâncias auxiliares fisiologicamente aceitáveis poderão ser formulados para originar a forma de dosagem de acordo com o invento, segundo métodos convencionais conhecidos pelos peritos na especialidade. Os métodos correspondentes para formular a forma de dosagem de acordo com o invento são conhecidos em si pelo perito na especialidade, por exemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers. A correspondente descrição da literatura é aqui introduzida como referência e é considerada parte da descrição.

Surpreendentemente, devido à selecção dos agentes de aumento da viscosidade do invento, é possível combinar os ingredientes activos e os agentes de aumento da viscosidade, na forma de dosagem de acordo com o invento, sem uma separação espacial entre eles, sem que haja qualquer prejuízo na libertação do ingrediente activo a partir da forma de dosagem correctamente administrada relativamente a uma forma de dosagem correspondente que não compreende o agente de aumento da viscosidade.

Obviamente, contudo, também é possível combinar os agentes de aumento da viscosidade e os ingredientes activos, na forma de dosagem, numa disposição mútua e espacialmente separada.

As formas de dosagem sólidas protegidas contra o abuso parentérico de acordo com o invento são preferencialmente adequadas para administração oral ou rectal, de forma particularmente preferida para administração oral.

Quando a forma de dosagem de acordo com o invento se destina a uma administração rectal, ela assume preferencialmente a forma de um supositório.

Caso a forma de dosagem de acordo com o invento se destine a uma administração oral, ela assume preferencialmente a forma de um comprimido, de uma cápsula ou de um sistema terapêutico oral de libertação por via osmótica (OROS).

Os sistemas terapêuticos orais de libertação por via osmótica e os materiais e processos adequados para a sua produção são conhecidos em si pelos peritos na especialidade, por exemplo, das patentes US 4612008; US 4765989 e US 4783337. As correspondentes descrições são aqui introduzidas como referência e são consideradas parte da descrição.

O sistema terapêutico oral de libertação por via osmótica poderá assumir preferencialmente a forma de um sistema de câmara única ou de câmaras gémeas, em cada caso com uma estrutura de camada única ou multicamada. Nestes sistemas, a camada de pressão, isto é, a camada que produz a pressão osmótica através de intumescimento, por meio da qual a camada sobrejacente é expelida do sistema, consiste preferencialmente, pelo menos em parte, nos agentes de aumento da viscosidade utilizados de acordo com o invento.

Numa outra concretização preferida do presente invento, a forma de dosagem administrável por via oral de acordo com o invento assume a forma de multipartículas contendo, em cada caso, a mistura completa do ingrediente activo e do agente de aumento da viscosidade, preferencialmente sob a forma de

microcomprimidos, de microcápsulas, de micropastilhas, de grânulos, de esferóides, de esferas ou de pastilhas, preferencialmente acondicionada em cápsulas ou comprimida em comprimidos. As formas de multiparticulas têm preferencialmente um tamanho no intervalo compreendido entre 0,1 e 3 mm, de forma particularmente preferida no intervalo compreendido entre 0,5 e 2 mm.

A forma de dosagem de acordo com o invento poderá também compreender de preferência um ou mais ingredientes activos, combinados com o agente de aumento da viscosidade, pelo menos em parte numa forma de libertação retardada, em que a libertação retardada poderá ser obtida com o auxílio de materiais e de processos convencionais conhecidos pelos peritos na especialidade, por exemplo, embutindo o ingrediente activo numa matriz de libertação retardada ou aplicando um ou mais revestimentos de libertação retardada.

A libertação retardada do ingrediente activo poderá também ser obtida por meio da selecção orientada de um ou mais dos agentes de aumento da viscosidade acima referidos, em quantidades adequadas, como material da matriz. O perito na especialidade poderá determinar os agentes e as suas quantidades apropriadas para esta libertação desejada particular através de um simples teste preliminar, em que é obviamente obrigatório assegurar que, tal como descrito acima, ocorre a formação de um gel quando é feita a tentativa de utilizar abusivamente a forma de dosagem resultante.

Em qualquer caso, é necessário garantir que as substâncias auxiliares de libertação retardada e, do mesmo modo, outras substâncias auxiliares opcionalmente presentes não interferem com a formação do gel nem prejudicam a estabilidade do gel que é formado.

Caso a forma de dosagem de acordo com o invento se destine a uma administração oral, ela poderá também compreender um revestimento que é resistente aos sucos gástricos e que se dissolve em função do valor de pH do ambiente de libertação.

Por meio deste revestimento, é possível assegurar que, quando é correctamente administrada, a forma de dosagem de acordo com o invento passa através do estômago não

dissolvida, e o ingrediente activo só é libertado nos intestinos. O revestimento que é resistente aos sucos gástricos dissolve-se preferencialmente a um valor de pH compreendido entre 5 e 7,5.

Os materiais e os métodos correspondentes para a libertação controlada dos ingredientes activos e para a aplicação de revestimentos que são resistentes aos sucos gástricos são conhecidos pelos peritos na especialidade, por exemplo, de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers. A descrição da literatura correspondente é aqui introduzida como referência e é considerada parte da descrição.

Numa outra concretização preferida, a forma de dosagem de acordo com o invento contém o ingrediente activo não só na sua forma de libertação retardada, mas também na sua forma de libertação não retardada. Por combinação com o ingrediente activo de libertação imediata, é possível obter uma dose inicial para um alívio rápido da dor. A libertação lenta a partir da forma de libertação retardada previne depois qualquer declínio rápido na acção.

O invento está explicado abaixo com referência aos Exemplos. Estas explicações são fornecidas apenas a título de exemplo e não restringem o conceito geral do invento.

Exemplos

Exemplo 1

Foram produzidos comprimidos com matriz contendo a seguinte composição por comprimido

Cloridrato de (−)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol	100 mg
Hidroxipropilmetylcelulose (Metolose 90SH 100000 de Shinetsu), 100000 mPa.s	70 mg
Xantana, NF	10 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 de FMC)	123 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

da forma seguinte num lote com um tamanho de 1000 comprimidos. Todos os constituintes foram pesados e peneirados num crivo mecânico Quadro Comil U10, utilizando uma malha de 0,813 mm, misturados num misturador de contentor (Bohle LM 40) durante 15 min±15 s a uma velocidade rotacional de 20±1 rpm e comprimidos numa prensa excêntrica Korsch EKO para formar comprimidos biconvexos com um diâmetro de 10 mm, um raio de curvatura de 8 mm e um peso médio por comprimido de 310 mg.

A libertação *in vitro* foi determinada utilizando o método de pá agitadora da farmacopeia europeia, a 75 rpm em 900 ml de tampão pH 6,8 da farmacopeia europeia a 37°C, com detecção por espectrometria de UV, e está apresentada na tabela seguinte, juntamente com uma comparação com um comprimido correspondente com 80 mg de hidroxipropilmetylcelulose ("HPMC"), sem adição de xantana.

Tempo [min]	Quantidade total de ingrediente activo libertado [%] de comprimidos de acordo com o Exemplo 1 (70 mg HPMC + 10 mg xantana)	Quantidade total de ingrediente activo libertado [%] de comprimidos com 80 mg HPMC (sem xantana)
0	0	0
30	19	18
240	62	59
480	83	80
600	88	87
720	93	93

Um dos comprimidos contendo xantana foi triturado e agitado com 10 ml de água. Formou-se uma suspensão viscosa e turva. Após a deposição dos componentes sólidos e grosseiros da suspensão, o gel formado foi aspirado para uma seringa com uma agulha com um diâmetro de 0,9 mm. O gel recolhido foi injectado em água a 37°C, e filamentos com o diâmetro da agulha, que não se misturaram com a água, permaneceram claramente discerníveis. Embora pudesse ser quebrados pela agitação, os filamentos não puderam ser dissolvidos, e fragmentos destes filamentos permaneceram visíveis a olho nu. Se um extracto assim fosse injectado nos vasos sanguíneos, ocorreriam bloqueios dos vasos.

Exemplo 2

(Exemplo comparativo relativamente a propriedades muito fracas de passagem pela agulha)

Foram produzidos comprimidos com matriz contendo a seguinte composição por comprimido

Cloridrato de (−)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	100 mg	12%
Hidroxipropilmetylcelulose (Metolose 90SH 100000 de Shinetsu), 100000 mPa.s	40 mg	
Xantana, NF	40 mg	
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 de FMC)	123 mg	
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg	
Estearato de magnésio	3 mg	
Quantidade total	310 mg	

como especificado no Exemplo 1, e as suas características de libertação foram investigadas.

Tempo [min]	Quantidade total de ingrediente activo libertado [%]
0	0
30	19
240	61
480	81
600	87
720	91

Um dos comprimidos foi tritulado e agitado com 10 ml de água. Formou-se uma suspensão viscosa e turva com bolhas de ar no seu interior, cuja viscosidade foi superior à do Exemplo 1. Após a deposição dos componentes sólidos e grosseiros da suspensão, o gel formado foi aspirado para uma seringa com uma agulha com um diâmetro de 0,9 mm. O gel recolhido foi injectado em água a 37°C, e filamentos com o diâmetro da agulha, que não se misturaram com a água, eram claramente discerníveis. Embora pudesse ser quebrados pela agitação, os filamentos não puderam ser dissolvidos, e fragmentos destes filamentos permaneceram visíveis a olho nu. Se um gel assim fosse injectado nos vasos sanguíneos, ocorreriam bloqueios dos vasos.

Exemplo 3

Foram produzidos comprimidos com matriz contendo a seguinte composição por comprimido

Cloridrato de (−)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	100 mg
Xantana, NF	80 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 de FMC)	123 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg
Quantidade total	310 mg

como especificado no Exemplo 1.

Um destes comprimidos foi triturado e agitado com 10 ml de água. Formou-se uma suspensão viscosa e turva com bolhas de ar no seu interior, cuja viscosidade foi superior à do Exemplo 1. Após a deposição dos componentes sólidos e grosseiros da suspensão, o gel formado foi aspirado para uma seringa com uma agulha com um diâmetro de 0,9 mm. O gel recolhido foi injectado em água a 37°C, e filamentos claramente discerníveis, com o diâmetro da agulha e que não se misturaram com a água, eram visíveis. Embora pudessem ser quebrados pela agitação, os filamentos não puderam ser dissolvidos, e fragmentos destes filamentos permaneceram visíveis a olho nu. Se um gel assim fosse injectado nos vasos sanguíneos, ocorreriam bloqueios dos vasos.

Exemplos 4-7

Foram produzidos comprimidos com matriz contendo a seguinte composição por comprimido

Exemplo	4	5	6	7
Cloridrato de (−)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Hidroxipropilmetylcelulose (Metolose 90SH 100000 de Shinetsu), 100000 mPa·s	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Carboximetilcelulose (Tylose C300)	10 mg			
Carboximetilcelulose (Tylose C600)		10 mg		

Hidroxietilcelulose (Tylose H300)			10 mg	
Hidroxietilcelulose (Tylose H4000)				10 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 de FMC)	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Estearato de magnésio	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Quantidade total	320 mg	320 mg	320 mg	320 mg

como especificado no Exemplo 1.

Um de cada destes comprimidos foi tritulado e agitado com 10 ml de água. Formou-se uma suspensão viscosa e turva com bolhas de ar no seu interior. Após a deposição dos componentes sólidos e grosseiros da suspensão, o gel foi aspirado para uma seringa com uma agulha com um diâmetro de 0,9 mm. O gel recolhido foi injectado em água a 37°C, e filamentos claramente visíveis, com o diâmetro da agulha e que não se misturaram com a água, permaneceram discerníveis. Embora pudesse ser quebrados pela agitação, os filamentos não puderam ser dissolvidos, e fragmentos destes filamentos permaneceram visíveis a olho nu. Se um gel assim fosse injectado nos vasos sanguíneos, ocorreriam bloqueios dos vasos.

Exemplos 8-13

Comprimidos com matriz contendo a seguinte composição por comprimido

Exemplo	8	9	10	11	12	13
Sulfato de morfina pentahidratado	60 mg					
Hidroxipropilmetylcelulose (Metolose 90SH 15000 de Shinetsu), 15000 mPa·s	60 mg					
Xantana, NF	10 mg	30 mg				
Carboximetilcelulose (Tylose C300)			10 mg			
Carboximetilcelulose (Tylose C600)				10 mg		
Hidroxietilcelulose (Tylose H300)					10 mg	
Hidroxietilcelulose						10 mg

(Tyllose H4000)						
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 de FMC)	123 mg					
Dióxido de silício altamente disperso	4 mg					
Estearato de magnésio	3 mg					

Um de cada destes comprimidos foi triturado e agitado com 10 ml de água. Formou-se uma suspensão viscosa e turva com bolhas de ar no seu interior. Após a deposição dos componentes sólidos e grosseiros da suspensão, o gel foi aspirado para uma seringa com uma agulha com um diâmetro de 0,9 mm. O gel recolhido foi injectado em água a 37°C, e filamentos claramente visíveis, com o diâmetro da agulha e que não se misturaram com a água, permaneceram discerníveis. Embora pudesse ser quebrados pela agitação, os filamentos não puderam ser dissolvidos, e fragmentos destes filamentos permaneceram visíveis a olho nu. Se um gel assim fosse injectado nos vasos sanguíneos, ocorreriam bloqueios dos vasos.

Exemplos 14-18

Cápsulas com a seguinte composição de mistura de pó simples por cápsula (cápsula de tamanho 4)

Exemplo	14	15	16	17	18
Sulfato de morfina pentahidratado	20 mg				
Xantana, NF	10 mg				
Carboximetilcelulose (Tyllose C300)		10 mg			
Carboximetilcelulose (Tyllose C600)			10 mg		
Hidroxietilcelulose (Tyllose H300)				10 mg	
Hidroxietilcelulose (Tyllose H4000)					10 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH 102 de FMC)	68 mg				
Dióxido de silício altamente disperso	1 mg				
Estearato de magnésio	1 mg				

Um de cada destes comprimidos foi tritulado e agitado com 10 ml de água. Formou-se uma suspensão viscosa e turva com bolhas de ar no seu interior. Após a deposição dos componentes sólidos e grosseiros da suspensão, o gel foi aspirado para uma seringa com uma agulha com um diâmetro de 0,9 mm. O gel recolhido foi injectado em água a 37°C, e filamentos claramente visíveis, com o diâmetro da agulha e que não se misturaram com a água, permaneceram discerníveis. Embora pudesse ser quebrados pela agitação, os filamentos não puderam ser dissolvidos, e fragmentos destes filamentos permaneceram visíveis a olho nu. Se um gel assim fosse injectado nos vasos sanguíneos, ocorreriam bloqueios dos vasos.

Lisboa, 2008-12-16

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem sólida parentérica protegida contra o abuso, caracterizada por compreender, além de um ou mais ingredientes activos com potencial de abuso, pelo menos um agente de aumento da viscosidade numa quantidade tal que o extracto obtido a partir da forma de dosagem, com o auxílio de 10 ml de água a 25°C, forma um gel contendo o ingrediente activo que ainda pode passar através de uma agulha e que, quando é introduzido com uma agulha hipodérmica com um diâmetro de 0,9 mm numa quantidade adicional de água a 37°C, permanece visualmente discernível durante pelo menos 1 minuto.

2. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo ingrediente activo ser um ingrediente activo farmacêutico seleccionado entre o grupo que consiste em opiatos, opióides, tranquilizantes, preferencialmente benzodiazepina, estimulantes e outros narcóticos.

3. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo ingrediente activo ser um opiato, um opióide, um tranquilizante ou um outro narcótico seleccionado entre o grupo que consiste em *N*-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}-propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropofenona (anfepramona), (\pm)- α -metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetonitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentil-barbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), benzilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno-[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilcarbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-

norpseudefedrina), 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilamina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4(3H,5H)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e]-[1,4]diazepin-2(3H)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidrooxazolo[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(5H)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3β-benzoíloxi-2β(1αH,5αH)-tropano-carboxilato] (cocaina), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclo-hexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (diazepam), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6α-morfinanol (di-hidrocodeína), 4,5α-epoxi-17-metil-3,6a-morfinandiol (di-hidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxaftilo, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetra-hidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-(a)][1,4]-benzodiazepina (estazolam), eto-heptazina, etilmetyl-tiambuteno, [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina-3-carboxilato] de etilo (loflazepato de etilo), 4,5α-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (etilmorfina), etonitazeno, 4,5α-epoxi-7α-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α-metilfenetilamino)etil]-teofilina (fenetilina), 3-(α-metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanil), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetra-

hidro[1,3]-oxazolil[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(5H)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12b-di-hidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepina-4,7(6H)-diona (cetazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), [(3S,6S)-6-dimetil-amino-4,4-difenil-heptan-3-il]acetato (levacetilmadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]-benzodiazepin-1(4H)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-di-hidro-3H-imidazo-[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, N, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona (metaqualona), [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilon), metopona, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina (midazolam), 2-(benzidrilsulfonil)acetamida (modafinil), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (\pm)-trans-3-(1,1-dimetil-heptil)-7,8,10,10 α -tetra-hidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo-[b,d]piran-9(6 α H)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanova, a exsudação das plantas pertencentes à espécie *Papaver somniferum* (ópio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona

(oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetra-hidro-2-metil-11b-feniloxazolo[3,2-d] [1,4]benzodiazepin-6-(5H)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas e partes de plantas pertences à espécie *Papaver somniferum* (incluindo a subespécie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papavereto, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexa-hidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), (1-metil-4-fenilpiperidina-4-carboxilato) de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), álcool α -(2-piperidil)benzidrílico (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, pro-heptazina, promedol, properidina, propoxifeno, *N*-(1-metil-2-piperidinoetil)-*N*-(2-piridil)propionamida, {3-[4-metoxi-carbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} de metilo (remifentanilo), ácido 5-s-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), *N*-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclo-hexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato) de etilo (tilidina (*cis* e *trans*)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*^{*,}2*R*^{*)}-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenziloxi)-1-(m-metoxifenil)-ciclo-hexanol e os correspondentes compostos estereoisoisoméricos em cada caso, os seus derivados correspondentes em cada caso, em particular ésteres ou éteres, e os seus compostos fisiologicamente aceitáveis em cada caso, em particular sais e solvatos.

4. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 2 ou reivindicação 3, caracterizada por compreender um estimulante seleccionado entre o grupo que consiste na anfetamina, na norpseudoefedrina, no metilfenidato e em cada caso, opcionalmente, nos seus compostos fisiológicos correspondentes, em particular as suas bases, sais e solvatos.

5. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por compreender um ou mais agentes de aumento da viscosidade seleccionados entre o grupo que consiste em celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de sódio, ácido poliacrílico, farinha de semente de alfarroba, pectina de citrinos, amido de milho ceroso, alginato de sódio, farinha de guar, iota-carragenina, goma karaia, goma gelana, galactomanano, farinha de tara, alginato de propilenoglicol, pectina de maçã, pectina da casca de limão, hialuronato de sódio, goma adragante, goma de tara, goma de welano (polissacárido de fermentação) e goma xantana.

6. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por compreender os agentes de aumento da viscosidade numa quantidade ≥ 5 mg por forma de dosagem, isto é, por unidade de administração.

7. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para administração oral.

8. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por assumir a forma de um comprimido, de uma cápsula ou de um sistema terapêutico osmótico oral (OROS).

9. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por assumir uma forma de multipartículas, preferencialmente sob a forma de microcomprimidos, de microcápsulas, de micropellets, de grânulos, de esferóides, de contas ou de peletes, preferencialmente acondicionada em cápsulas ou prensada em comprimidos.

10. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por compreender pelo menos um ingrediente activo pelo menos parcialmente sob uma forma de libertação controlada.

11. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizada por compreender um revestimento resistente aos sucos gástricos.

Lisboa, 2008-12-16

RESUMO

"Forma de administração protegida contra uma utilização abusiva"

O invento refere-se a uma forma de administração sólida protegida contra o abuso parentérico e contendo pelo menos um agente de aumento da viscosidade, além de uma ou mais substâncias activas com potencial de abuso parentérico. O referido agente forma, quando é adicionada uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, com base num extracto obtido a partir da forma de administração, um gel preferencialmente injectável que permanece visualmente distinto quando é introduzido numa outra quantidade de um líquido aquoso.